

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1938

THÈSE

N 566

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Raymonde QUEREUX

*Ancienne Interne des Hôpitaux de Reims.*

Née le 18 août 1912, à Charleville (Ardennes).

---

Sur un Cas de Croup  
guéri par  
Le Chlorydrate de Lobeline

---

*Président : M. HARVIER, Professeur.*

---

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—  
1938



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1938

THÈSE

N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Raymonde QUEREUX

*Ancienne Interne des Hôpitaux de Reims.*

Née le 18 août 1912, à Charleville (Ardennes).

---

Sur un Cas de Croup

guéri par

Le Chlorydrate de Lobeline

---

*Président : M. HARVIER, Professeur.*

---

PARIS

AMÉDEE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

---

1938

# I. — PROFESSEURS

Anatomie .....  
 Physiologie .....  
 Physique médicale .....  
 Chimie médicale .....  
 Bactériologie .....  
 Parasitologie et histoire naturelle médicale .....  
 Pathologie médicale et générale .....  
 Pathologie médicale .....  
 Pathologie chirurgicale .....  
 Anatomie pathologique .....  
 Histologie .....  
 Pharmacologie et matière médicale .....  
 Thérapeutique .....  
 Hygiène et médecine préventive .....  
 Médecine légale .....  
 Histoire de la médecine et de la chirurgie .....  
 Pathologie expérimentale et comparée .....  
 Hydrologie thérapeutique et climatologie .....

Clinique médicale .....

Hygiène et clinique de la première enfance .....  
 Clinique des maladies des enfants .....  
 Clinique des maladies mentales et des maladies de  
 l'encéphale .....  
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....  
 Clinique des maladies du système nerveux .....  
 Clinique des maladies infectieuses .....

Clinique chirurgicale .....

Clinique ophtalmologique .....  
 Clinique urologique .....

Clinique d'accouchements .....

Clinique gynécologique .....  
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....  
 Clinique thérapeutique médicale .....  
 Clinique oto-rhino-laryngologique .....  
 Clinique thérapeutique chirurgicale .....  
 Clinique propédeutique .....  
 Clinique de la Tuberculose .....  
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....  
 Clinique cardiologie .....  
 Clinique d'Assistance médico-sociale .....

Professeurs sans chaire .....

MM.  
 ROUVIÈRE.  
 Léon BINET.  
 STROHL.  
 POLONOVSKI.  
 Robert DEBRÉ.  
 BRUMPT.  
 BAUDOUIN.  
 ABRAMI.  
 CHEVASSU.  
 N...  
 CHAMPY.  
 TIFFENEAU.  
 HARVIER.  
 TANON.  
 BALTHAZARD.  
 LAIGNEL-LAVASTINE.  
 FIESSINGER  
 CHIRAY.  
 LOEPER.  
 CARNOT.  
 CLERC.  
 Marcel LABBE.  
 LEREBoullet.  
 NOBÉCOURT.

H. CLAUDE.  
 GOUGEROT.  
 GUILLAIN.  
 LEMIERRE.  
 CUNÉO.  
 GOSSET.  
 GRÉGOIRE.  
 LENORMANT.  
 TERRIEN.  
 MARION.  
 COUVELAIRE.  
 JEANNIN.  
 LEVY-SOLAL.  
 MOCQUOT.  
 OMBREDANNE.  
 RATHERY.  
 LEMAITRE.  
 Pierre DUVAL.  
 Maurice VILLARET.  
 BEZANÇON.  
 MATHIEU.  
 LAUBRY.  
 CROUZON.  
 HOVELACQUE.  
 MULON.  
 OLIVIER.  
 VERNE.

# II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.  
 AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BARIETY ..... Pathologie médicale.  
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.  
 BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.  
 3EZANÇON  
 (Justin) ..... Hydrologie.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD ..... Histologie.  
 CATHALA .... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.  
 COSTE ..... Pathologie médicale.

MM.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEY ..... Urologie.  
 FUNCK ..... Pathologie chirurgicale.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GASTINEL .... Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES, Patholo-  
 gie chirurgicale.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 DE GENNES .. Pathologie médicale.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU.... Pathologie médicale.



## II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.  
 HALPHEN .... Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD ..... Pharmacologie.  
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique  
 JOANNON .... Hygiène.  
 LACOMME .... Obstétrique.  
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.  
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LEVY .. Pharmacologie.  
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâ-  
 trie.  
 MÈNÈGAUX ... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET ... Pathologie médicale.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.

MM.  
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN .... Pathologie médicale.  
 OBERLING .... Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirur-  
 gicale.  
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RENARD ..... Ophthalmologie.  
 RICHT ..... Physiologie.  
 SANNIE ..... Chimie biologique.  
 SENEQUE .... Pathologie chirurgicale.  
 TROISIERS .... Pathologie expérimentale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.  
 ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT Physiologie.  
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.  
 LEROUX ..... Anatomie pathologique.  
 PHILIBERT ... Bactériologie.  
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

## IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.  
 ALAJOUANINE.  
 AUBERTIN.  
 BRULÉ.  
 CHABROL.  
 DONZELOT.  
 DUVOIR.  
 LIAN.  
 PASTEUR-VAL-  
 LERY-RADOT  
 SÉZARY. } Clinique médicale.

MM.  
 BASSET.  
 BROCC.  
 CADENAT.  
 GATELLIER.  
 MOURE.  
 QUENU.  
 SCHWARTZ.  
 VELTER. } Clinique chirurgicale.

MM.  
 ECALLE. } Clinique obstétricale.  
 METZGER.

## V. — CHARGES DE COURS

MM.  
 CHAILLEY-BERT, agrégé ..... Education physique.  
 LEDOUX-LEBARD ..... Radiologie clinique.  
 RUPPE ..... Stomatologie.  
 WEIL-HALLÉ ..... Puériculture.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41556021\\_0008](https://archive.org/details/IA41556021_0008)

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En hommage de ma profonde reconnaissance  
et de toute mon affection.*

A MON MARI, LE DOCTEUR PIERRE QUEREUX

Chef des Travaux anatomiques à l'Ecole de Médecine de Reims.

A MON FILS JEAN-PIERRE

A MON FRÈRE, LE DOCTEUR ROBERT LEFEVRE

A MON FRÈRE, LE DOCTEUR JEAN-MARIE LEFEVRE

A MA SŒUR MARGUERITE-MARIE

Pharmacien.

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRÈRE RENÉ

A MA BELLE-SŒUR ANNIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAILLET

Médecin des Hôpitaux de Reims.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse  
et nous a aidé de ses conseils éclairés.*

*Qu'il trouve ici l'expression de nos re-  
merciements et de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR TECHOUYERES

Directeur de l'Ecole de Médecine.

*En souvenir des marques de sympathie  
bienveillante qu'il nous a toujours témoi-  
gnées. Qu'il trouve ici l'expression de nos  
remerciements et de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. LARDENNOIS

Professeur de Clinique Chirurgicale.

*Qu'il trouve ici l'expression de notre bien  
vive reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BILLARD

Professeur à l'Ecole de Médecine.

*En remerciement de son dévouement.*

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE REIMS

MM. BOUVIER  
DELATRE  
FOSSIER  
JACQUINET  
LANGLET  
LEDOUX  
LARDENNOIS  
MORANGE

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ



## INTRODUCTION

Actuellement, le croup est justiciable de divers moyens thérapeutiques; mais ces derniers ne sont souvent pas sans inconvénient. Le sérum antidiphtérique n'agit pas toujours avec le même bonheur, quant à la trachéotomie, elle n'est pas exempte de certains accidents souvent très graves, tels que syncope immédiate et broncho-pneumonies.

Il nous a donc paru utile de montrer par le présent travail comment un cas de croup a été guéri par le traitement habituel auquel nous avons adjoint l'administration de chlorydrate de lobéline.

Après une critique sévère de notre observation, nous nous sommes persuadés de l'influence heureuse et certaine de cette médication : mais il nous a paru insuffisant de noter simplement le résultat clinique; nous avons donc étudié l'agent thérapeutique, ses propriétés chimiques et surtout pharmacologiques.

Nous avons ensuite essayé de comprendre par quel phénomène de physiologie, le médicament employé avait agi : nous avons donc serré de près le mécanisme de la dyspnée dans le croup et confrontant l'étude anatomo-physiologique du larynx malade, l'action pharmacologique du médicament et le ré-

sultat clinique, nous avons essayé de trouver entre ces trois séries de faits, le moyen terme, c'est-à-dire l'explication de l'action heureuse du second sur le premier.

Notre conclusion est certes légère puisque notre expérimentation humaine ne se compose malheureusement que d'un cas clinique, mais nous serions largement payé de nos peines, si ce travail pouvait contribuer tant soit peu à l'édification d'une nouvelle partie de la thérapeutique du croup.

Tels sont, ici, sommairement décrit, les différents chapitres étudiés dans le présent travail.

## OBSERVATION CLINIQUE

Il s'agit d'un enfant (fille) de deux ans et demi non vaccinée, qui d'après les renseignements que nous possédons aurait eu la diphtérie, il y a neuf mois.

Elle aurait à ce propos reçu du sérum.

Elle était soignée depuis une huitaine de jours pour une grippe infectieuse lorsque le médecin traitant l'envoie à l'isolement.

Le 15 avril à la visite, nous trouvons l'enfant mourante.

Le fond de teint est d'une pâleur cadavérique, tranchant avec une cyanose surtout marquée aux lèvres et aux extrémités.

La dyspnée est extrême, essentiellement inspiratoire avec tirage et cornage.

Le tirage épigastrique est accusé; le tirage sus-claviculaire est moindre; le tirage sus-sternal est atténué par l'adiposité du cou.

L'auscultation dénote une diminution du murmure vésiculaire et des râles ronflants disséminés et assourdis.

La percussion est normale.

L'examen de la cavité bucco-pharyngée montre la présence sur les amygdales de fausses membranes

blanches et discrètes, accompagnées d'une légère adénopathie sous-angulo-maxillaire.

La température est à 37°.

Le pouls à 160.

L'enfant est inerte, la mort semble imminente.

Après une longue et angoissante discussion des indications opératoires, la trachéotomie est écartée en raison des difficultés (adiposité du cou), de ses dangers immédiats (syncope) et futurs, tels que bronchite et broncho-pneumonie. A tort ou à raison nous nous en tenons au traitement médical (sérum antidiphtérique, adrénaline), ajoutant simplement cette prescription : injection sous-cutanée de cinq milligrammes de lobéline.

Dans l'après-midi, la surveillante nous téléphone que la situation s'améliore plutôt, que l'enfant respire mieux.

L'amélioration se poursuit avec une régularité telle que le 16 avril à la visite, nous avons l'heureuse surprise de trouver l'enfant totalement transformée : si la dyspnée persiste encore avec 40 respirations par minute, battement des ailes du nez et cornage à l'inspiration, le tirage est à peine apparent.

La coloration du visage est redevenue normale. La gorge est nettoyée.

Aux poumons, par contre, on constate à droite, en avant un peu de rhodisme du sommet, et quelques sibilances en arrière, à la partie moyenne du poumon droit, un souffle aux deux temps, avec retentissement de la toux correspondant à une zone de submatité.

Le 17, dyspnée moins vive — 22 respirations —  
Cornage et tirage très discrets — la toux semble un  
peu plus éteinte que la veille.

Les signes d'auscultation sont les mêmes, avec un  
peu de diminution du murmure vésiculaire à la base  
droite.

Résultat du prélèvement de gorge pratiqué à l'en-  
trée : Loeffler moyen.

Le 18, le tirage a disparu. Toux un peu plus claire.  
Diminution des signes.

Eruption sérique.

Le 19, cornage et dyspnée ont totalement disparu.

Le souffle se perçoit encore à l'expiration. Sibi-  
lances à la base droite; à la partie moyenne quelques  
sous-crépitants; au sommet murmure normal.

Prélèvement nasal : Loeffler court.

Les jours suivants, l'érythème sérique persiste.

Les réflexes potellaires sont normaux.

Le 22, légère paralysie du voile avec reflux des li-  
quides par le nez une fois.

Le 23, réactions sériques terminées; intégralité pul-  
monaire.

Un peu d'adénoïdite. La température tombe.

Prélèvement : Loeffler court.

Le 26, encore un peu de reflux des aliments par le  
nez. Réflexes normaux.

Le 2 mai, on constate encore du Loeffler court.

L'enfant sort de l'hôpital le 5 mai.

## CONSIDERATIONS SUR LES FAITS CLINIQUES

N'ayant malheureusement qu'une seule observation clinique, nous croyons de notre devoir de la critiquer très sévèrement.

Quoique dans notre conclusion, nous ne nous permettions pas de généraliser, mais simplement d'indiquer nos résultats, il est indispensable d'étudier de très près les faits cliniques, si nous voulons que notre travail présente un intérêt scientifique, si minime soit-il ?

Le but de ce chapitre est de présenter le plus nettement possible les faits cliniques.

Nous ferons d'abord un travail d'analyse, séparant les symptômes les uns des autres, puis ayant reconnu leurs origines, nous les grouperons sous la forme de syndromes rattachés chacun à sa cause.

Ainsi, parti de faits s'intriquant les uns les autres, nous aboutirons à un schéma simple et précis sur lequel nous pouvons plus clairement appuyer nos conclusions.

La lecture de notre observation montre deux séries de signes dus à des causes différentes. Certains forment le syndrome du croup et proviennent, soit de

l'action locale, spasme de la glotte, soit de l'action générale infectieuse de la toxine diphtérique chez un enfant débilité par une maladie antérieure; d'autres, se rattachent à une complication pulmonaire concomitante — complication peut-être dûe à un début de propagation de fausses membranes à l'antre trachéobronchique.

Quoiqu'il en soit nous diviserons schématiquement notre observation en deux parties : d'une part les signes du croup, d'autre part, ceux dûs à la complication broncho-pulmonaire.

Comparons donc, nos deux syndromes avec ceux classiquement décrits par nos maîtres :

Il est certain que notre enfant ne présente pas les signes des premières ou deuxième périodes du croup. Il est en effet, impossible de s'y tromper :

La période disponible ne comporte que des signes d'une laryngite banale : l'enfant a de petites secousses de toux sèche et rauque, la voix et le cri sont enroués...

La deuxième période est dramatique; TROUSSEAU en a fait une magistrale description :

« De temps en temps, les pauvres enfants dans un état d'agitation impossible à décrire, se dressent brusquement sur leur séant, saisissant les rideaux de leurs lits, qu'ils déchirent dans leurs mouvements de rage convulsive; quelquefois, ils écorchent avec leurs ongles les papiers tendus sur les murs; ils se précipitent au cou de leur mère, ou des personnes qui les entourent, les embrassent, cherchant à s'accrocher

sur ce qui se trouve à leur portée, pour y prendre un point d'appui. Dans un autre moment c'est contre eux qu'ils tournent leurs efforts impuissants en portant violemment la main à la partie antérieure de leur cou, comme pour en arracher quelque chose qui les étouffe. La face bouffie, violacée, les yeux hagards et brillants expriment l'anxiété la plus pénible et une profonde terreur; puis l'enfant tombe accablé dans une espèce de stupeur, durant laquelle la respiration reste difficile et sifflante. Son visage, ses lèvres, sont alors pâles, ses yeux abbatus.

Quoique d'apparence moins dramatique, autrement grave est le tableau clinique de la 3<sup>e</sup> période, celui de notre observation :

« L'enfant ne réagit plus, toute la défense s'est effondrée, et l'on assiste à une sédation trompeuse des symptômes (LEREBOULLET). Et, pour reprendre les termes même de notre observation : « Le fond de teint est d'une pâleur cadavérique tranchant avec une cyanose surtout marquée aux lèvres et aux extrémités... l'enfant est inerte..., la dyspnée est extrême avec tirage et cornage » et nous avons ajouté « la mort semble imminente ».

Nulle exagération dans cette phrase : quand la dyspnée continue avec tirage s'est installée et dure depuis une heure, l'asphyxie approche (LEREBOULLET). Les signes généraux nous donnaient d'ailleurs raison : dissociation de la température qui est à 37° et du pouls qui bat à 160.

Nous avons noté aussi lors de notre visite du 1<sup>er</sup>

jour la présence sur les amygdales de fausses membranes et d'une légère adénopathie sous angulo-maxillaire; enfin, parmi les signes pulmonaires imputables au croup; une diminution du murmure vésiculaire.

Le tableau classique ainsi reconstitué, montre les principaux symptômes au schéma classique du croup : le résultat des prélèvements nous en donne le lendemain et les jours suivants la preuve absolue par la présence de culture de bacilles de Klebs Loeffler. Une question secondaire pourrait se poser : devons-nous attacher une certaine importance au fait que le premier prélèvement montrait un bacille de longueur moyenne et les suivants, un bacille court ?

Nous avons négligé le détail, car si pendant longtemps le bacille court a passé pour être peu ou point dangereux, il est prouvé qu'il n'y a pas une toxicité spéciale à chaque variété de bacille et que la malignité de la maladie se juge aux signes cliniques et non à la longueur des bacilles (AVIRAGNET, WEIL-HALLÉ, P. L. MARIE).

Aussi à la lueur des comparaisons précédentes, sommes-nous sûr d'avoir été en présence d'un cas de croup à sa 3<sup>e</sup> période asphyxique, terminale.

Sur quels signes nous sommes nous alors basés pour affirmer l'existence de complications pulmonaires concomittentes et même secondaires ?

Il y a un curieux mélange de signes fonctionnels et physiques donnant tantôt l'impression d'une pneumonie, tantôt d'une broncho-pneumonie.

En effet, le 15, le tableau clinique est celui d'une broncho-pneumonie à foyers disséminés : « Dyspnée extrême, essentiellement inspiratoire ». Ce qui est extrêmement vrai : le rythme respiratoire est inversé, l'expiration est brève et souvent est accompagnée d'un faible gémissement, une inspiration plus lente lui succède (H. GRENET).

Si nous laissons de côté le tirage sus-sternal dû au spasme laryngé du croup, il reste « un tirage épigastrique accusé, ou sous-sternal, bon signe de broncho-pneumonie ».

Ajoutons à ces signes : la pâleur du visage avec cyanose des lèvres et des extrémités, une percussion pulmonaire normale et la présence de râles ronflants disséminés et assourdis à l'auscultation, et nous retrouvons le tableau classique décrit par H. GRENET : « Lorsque vous voyez un enfant qui a du battement des ailes du nez, de la dyspnée expiratrice, du tirage sous-sternal et puis pousse du ventre, selon l'expression de BONCHUT, vous ne courez que peu de risques d'erreur en affirmant la broncho-pneumonie. Ajoutez le faciès angoissé, les traits tirés, les yeux souvent excavés. Tantôt le visage est blafard, les lèvres et les extrémités digitales cyanosées et l'enfant reste inerte et comme insensible », et pour les signes pulmonaires. « Ce qui demeure constant, c'est la bronchite diffuse et bilatérale; ce qui est important, c'est la constatation habituelle de petits foyers multiples ».

Le 16, c'est-à-dire le lendemain, le tableau clinique change et nous pourrions nous croire en présence

d'une pneumonie : la respiration est rapide, mais plus facile, l'examen de l'appareil pulmonaire montre à droite et en avant, un peu de skodisme du sommet et à la partie moyenne du poumon, un souffle aux deux temps avec retentissement de la toux, correspondant à une zone de sub-matité.

Ainsi, en présence de cet ensemble de signes pulmonaires, nous croyions-nous autorisé à porter le diagnostic de broncho-pneumonie pseudo-lobaire secondaire à un cas de croup, si d'autre part nous regardons l'évolution heureuse de cette complication pulmonaire (habituellement si redoutable), nous ne pouvons pas ne pas nous rappeler qu'« il est classique de dire que la broncho-pneumonie pseudo-lobaire évolue souvent d'une manière plus bénigne et dure moins longtemps que la broncho-pneumonie à foyers disséminés ».

Les symptômes et l'évolution sont donc en parfait accord avec ceux du diagnostic que nous avons posé.

Ayant fait la part des signes qui revenaient à la complication pulmonaire, non seulement nous n'avons pas diminué ceux qui reviennent au croup, mais nous les avons mis en valeur.

C'était absolument indispensable.

Nous allons voir par la suite, que la lobéline a une action certaine sur les affections *pulmonaires* dyspnéisantes : telles que broncho-pneumonie par exemple.

Nous ne devons donc pas laisser aux faits cliniques leur confusion naturelle sous peine de nous

faire accuser de profiter de cette confusion et de vouloir faire croire à une action heureuse de la lobéline sur le croup, alors qu'elle n'aurait agi que sur le poumon.

Notre conclusion clinique est donc : croup à sa période terminale guéri par le traitement médical (sérum antidiphthérique, adrénaline, lobéline), avec complication secondaire de broncho-pneumonie pseudo-lobaire.

## LOBELINE ET CHLORYDRATE DE LOBELINE

La lobéline, découverte par PROTEC en 1838, n'a été utilisée en thérapeutique qu'à partir de 1921, date à laquelle WIELAND l'a obtenue cristallisée.

Le chlorydrate de lobéline : — (C<sub>22</sub> H<sub>27</sub> O<sub>2</sub> N) HCL — contient 90,24 % de lobéline, 9,76 % d'HCL. C'est une poudre blanche, de saveur amère. Son point de fusion 182°-185°, à cette température, il prend l'apparence d'un liquide rouge

La poudre est peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool et surtout dans le chloroforme.

Cette propriété est utilisée pour l'extraction de la lobéline de la plante.

On traite la lobéline enflée (*lobelia inflata*), par l'acide chlorydrique dilué, ce qui fait passer les alcaloïdes à l'état de sels. On purifie le liquide obtenu, par le chloroforme. Cette solution est ensuite distillée et c'est dans le résidu de distillation que se trouvent les sels d'alcaloïdes.

On les dissout dans l'eau, puis on traite par la soude qui libère les basses. On traite ensuite par l'éther, et l'on obtient de la lobéline, que l'on purifie par cristallisation par l'alcool.

La lobéline est un alcaloïde, elle possède diverses propriétés, certaines sont communes aux alcaloïdes, d'autres lui sont propres et la caractérisent.

C'est ainsi que du point de vue physique, nous avons vu que la lobéline est comme la plupart des bases alcaloïdes très peu soluble dans l'eau, et au contraire, très soluble dans les dissolvants organiques; tels que chloroforme, éther, benzine, et les huiles.

Le chlorydrate de lobéline est par contre (comme tous les sels d'alcaloïdes), soluble dans l'eau et insoluble dans les dissolvants organiques et les huiles.

Chimiquement, la lobéline donne un certain nombre de réactifs, les réactions générales des alcaloïdes : citons entre autres : les sels insolubles et parfaitement définis obtenus avec le chlorure de platine et le chlorure d'or.

Il faut de plus noter deux réactions propres à la lobéline :

Le chlorydrate de lobéline (1 cgr), additionné d'acide sulfurique (1 cm. 3) et auquel on ajoute de l'eau de chlore, ne donne aucune coloration nouvelle; par contre si l'on emploie de l'acide sulfurique formolé on obtient une belle coloration rouge cerise.

Une solution de chlorydrate de lobéline portée à l'ébullition avec quelques gouttes de lessive de soude donne une production d'acétophénone ( $C_6H_5 - COCH_3$ ) reconnaissable à son odeur.

Ces deux réactions sont absolument spécifiques.

## ACTION PHYSIOLOGIQUE

En 1864, BARALLIER, met fin aux polémiques engagées au sujet de l'action physiologique de la lobéline.

Il expérimente sur dix hommes et sur lui-même des doses croissantes de teinture de lobéline.

La dose allant per os de 0 gr. 25 à 1 gr., BARALLIER en absorbe jusqu'à 2 gr.

Les phénomènes accusés furent les suivants :

dysphagie, constriction thoracique et laryngée, ampleur des mouvements respiratoires, irrégularité des mouvements du cœur et du pouls, diminution des pulsations, engourdissement cérébral, céphalalgie, tendance au sommeil, mydrase, fatigue musculaire et troubles digestifs.

Mais la plupart de ces phénomènes étaient dûs à des impuretés.

Le chlorydrate de lobéline actuel produit des actions physiologiques constantes, mais nombre des symptômes précédents sont absents ou considérablement diminués.

La technique moderne ayant permis l'emploi d'un corps pratiquement pur, les phénomènes dûs à l'action de la lobéline, ou plutôt de son sel usuel, le chlorydrate, ont diminué en nombre et en intensité.

Actuellement nous pouvons diviser ces phénomènes en deux paragraphes distincts.

Phénomènes respiratoires et phénomènes cardio-vasculaires.

### **Phénomènes respiratoires.**

L'injection de chlorydrate de lobéline à l'animal produit plusieurs modifications du système respiratoire.

On obtient une action sur la quantité et la qualité des échanges gazeux.

L'accélération du rythme est constante.

Les mouvements respiratoires sont plus faciles et plus amples : les échanges gazeux sont augmentés avec le rejet d'un excès de gaz carbonique.

Comment expliquer cette action ? Quel est le mécanisme de ce phénomène ?

Les expériences suivantes (VARE) nous incitent à croire à une action directe sur le centre respiratoire bulbaire.

Pour éviter au maximum les causes d'erreur, l'auteur expérimente sur un chien qui a reçu en 1 h.  $\frac{1}{2}$  et par kilogramme d'animal, 1 cgr. de morphine, et  $\frac{1}{3}$  cm<sup>3</sup> (voie intra-veineuse) de somnifère.

« La narcose est parfaite, le chien respire par profondes inspirations, selon un rythme régulier, à raison de 11 inspirations en 2 minutes.

Une heure après, le rythme respiratoire est inchangé. On fait à ce moment une injection intra-veineuse de 0,020 gr. de chlorydrate de lobéline.

1/4 d'heure après le nombre d'inspirations est de 17 en 2 minutes, moins d'une heure après, de 27 en 2 minutes; 2 heures après de 16 en 2 minutes.

Le maximum étant atteint à la 55<sup>e</sup> minute avec 28 inspirations en 2 minutes.

En même temps, que l'accélération notons une augmentation constante de l'amplitude.

Chez le lapin, l'action semble être de courte durée (4 minutes après une injection intra-veineuse, le rythme inspiration passe de 40 à 70).

Mais WIELAND a montré que si le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires redeviennent normaux, l'augmentation du volume de gaz inspiré persiste un certain temps.

Il semble donc que dans ce cas, le chlorydrate de lobéline ait eu des actions chronologiquement distinctes : de suite après l'injection, action forte, mais rapide : le rythme s'accélère, puis redevient normal, tandis que continue l'action secondaire sur la persistance de l'augmentation avec diminution lente (plusieurs heures) du volume des échanges gazeux.

D'autre part, si on excite le vague, on produit une crise d'asthme expérimentale due à la contraction spasmodique des bronches; or, la lobéline empêche ce phénomène que l'on a attribué à la décharge d'adrénaline provoquée par la lobéline.

### **Phénomènes circulatoires.**

Certains auteurs ont réussi, par divers artifices d'expérimentation à mettre en évidence l'action de la lobéline sur le système circulatoire.

C'est ainsi qu'ANITSCHKOW fait une anastomose sur-rénalo-jugulaire et montre que l'action de la lobéline est comparable à l'action de la nicotine et qu'elle produit une décharge d'adrénaline dans le sang.

STROM VAN LEEVEN, LIND VAN WYNGARDEN, montrent que sur le chat décapité, une injection intra-veineuse de lobéline donne une hausse constante de la tension artérielle, pendant 1/4 d'heure, d'environ 30 mm. de Hg.

Son action est parallèle à celle de la nicotine et renforce cette dernière.

Chez l'homme enfin, Ch. VARE, obtient une augmentation de la pression artérielle de 2 à 7 mm. de Hg. à l'appareil de Vaquez-Laubry, pendant une durée d'un quart d'heure environ.

Comment peut se produire l'action de la lobéline ?

Il est certain que l'excitation du centre bulbaire du vague est directe aux doses fortes, et réflexe (sinus carotidien) aux doses faibles. Donc l'effet cardiaque doit être dépressif et par excitation vagale et par action directe sur le myocarde. Cependant la tension artérielle s'élève par suite de la décharge d'adrénaline.

Ainsi, aussi paradoxale que cela puisse paraître, la lobéline, médicament à action directe dépressive, produit de l'hypertension.

L'explication pharmacologique est donc en parfait accord avec l'observation clinique.

## LE MECANISME DE LA DYSPNEE

Ce chapitre présente un intérêt incontestable.

Comment essayer de comprendre la disparition rapide de la dyspnée sous l'action du médicament, si on en ignore la cause et le mécanisme ?

A l'état normal, le larynx humain présente une configuration intérieure que les cordes vocales divisent en trois étages :

Un étage supérieur ou vestibule du larynx situé au dessous du bord libre de la corde vocale supérieure. Cette dernière contient dans son épaisseur le ligament thyro-aryténoïdien supérieur et quelques faisceaux musculaires.

Entre les bords libres des cordes vocales se trouve l'étage moyen qui constitue la glotte.

Enfin, l'étage inférieur, limité en bas par la trachée en haut par la corde vocale inférieure, qui est constituée en majeure partie par le ligament thyro-aryténoïdien inférieur et la couche interne du muscle thyro-aryténoïdien inférieur.

Les sons sont produits par les cordes vocales, dont la tension varie et qui vibrent au passage de l'air expiré.

Donc deux des conditions essentielles pour la pro-

duction d'un son : absence d'obstacle matériel, ou de paralysie des muscles du larynx.

Ces conditions sont d'ailleurs requises pour le passage de l'air respiratoire. Certes, il y a une différence de degré. Alors, qu'un léger obstacle ou une légère paralysie suffisent pour rendre aphone un sujet (1<sup>re</sup> période du croup), il faudra un obstacle ou une paralysie plus importante pour le rendre dyspnéique ou même asphyxique (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> période).

Ces notions élémentaires d'anatomie et de physiopathologie étant posées, entrons dans le vif du sujet.

Lors de la deuxième période, le croup présente un signe majeur; la dyspnée, elle-même caractérisée par un symptôme fondamental, qui répond à l'existence d'une sténose laryngée : c'est le tirage. En effet, sous l'action pressante du diaphragme, la pression négative intra-thoracique, non compensée par l'entrée de l'air extérieur, incapable de franchir la glotte contractée, détermine une dépression inspiratoire sus et sous sternale.

« Le tirage sus-sternal s'accompagne souvent d'une dépression parallèle des deux zones sus-claviculaires ».

Le tirage sous-sternal ou épigastrique étant limité à la région paraxyphoïdienne.

Mais un fait intéressant à noter est que la dyspnée n'a pas une valeur constante : des phases d'accalmie alternant avec des accès de suffocation.

BRETONNEAU faisait jouer un rôle essentiel aux fausses membranes qui, en se décollant de la mu-

queuse, obstruaient la glotte. Cette explication n'est valable que pour un petit nombre de cas et RUAULT a bien montré le rôle du spasme dans les accès de suffocation.

Il distingue d'ailleurs deux variétés de spasmes : « l'un supérieur, vestibulaire, que l'on provoque aisément en touchant l'épiglotte, c'est le spasme apnéique total et généralement très transitoire, l'autre variété dite inférieure, spasme dyspnéique des adducteurs et des muscles tenseurs des cordes vocales, qui ne déterminant pas une occlusion complète du larynx, mais qui, s'associant à l'obstruction partielle membraneuse et souvent aussi à l'œdème sous-glottique, intervient précisément dans les accès de suffocation ».

MARFAN a, dans la suite, démontré l'origine purement laryngée de la dyspnée du croup « par sa disparition immédiate en l'absence de diphtérie trachéo-bronchique, dès l'introduction d'un tube dans le larynx ou d'une canule dans la trachée.

Ainsi se dessine peu à peu l'action probable de la lobéline.

Nous avons observé d'abord une diminution notable de la violence du spasme, mais par quel mode d'action ?

Ici encore nous devons résoudre une question.

Quelle est l'origine du spasme ?

Il peut être partiellement causé par une action réflexe due à l'irritation locale soit mécanique (membrane), soit chimique (toxine diphtérique).

Mais l'origine centrale est certainement la plus incontestable et la plus importante.

Un fait clinique vient à l'appui de cette hypothèse. Ce sont chez des sujets les plus excitable que l'on voit le plus d'accès de suffocation.

Donc, origine centrale du spasme par l'intermédiaire des nerfs laryngés supérieur et inférieur, branches du pneumogastrique.

N'oublions pas deux faits qui appuient notre proposition.

A) MARFAN a vu sous l'influence du chloroforme (en vue de la trachéotomie) une disparition complète de la dyspnée.

B) GUILLAIN et LAROCHE ont montré l'affinité élective de la toxine sur les noyaux bulbo-protubérantiels.

De l'étude anatomo-physiologique qui précède, se dégage deux conclusions :

1°) la dyspnée du croup est due à un spasme laryngé;

2°) l'origine de ce spasme est presque uniquement d'origine centrale (noyau bulbo-protubérantiel).

Nous nous croyons autorisé à ajouter que si la lobéline n'a eu qu'une action indirecte sur le spasme, elle a eu une action certaine sur le centre bulbaire.

## LE TRAITEMENT DU CROUP ET LES RESULTATS OBTENUS

Actuellement le traitement du croup comprend trois parties : sérothérapie, médication antispasmodique et traitement opératoire.

Avant la sérothérapie, la mortalité des cas de croup atteignait 75 pour 100. Elle a baissé depuis à 20 pour 100. C'est un immense progrès certes, mais nous nous devons d'essayer de ne pas en rester là.

Nanti d'une expérience clinique trop réduite, nous n'osons pas conclure fermement à l'indication d'injection de lobéline comme traitement du croup à la fin de la seconde période (dyspnéique).

Les chercheurs ont surtout essayé de libérer le larynx des fausses membranes : tel est par exemple, le traitement endoscopique récemment utilisé par LEMARIEY.

Nous pensons, quant à nous, que ce n'est voir qu'une partie du problème et oublier la cause essentielle de la dyspnée : le spasme laryngé dû à une action centrale.

Mais pour justifier l'emploi d'une thérapeutique nouvelle voyons quelles sont les méthodes de traitement du croup actuellement employées :

D'abord le traitement strictement médical : à côté

d'une bonne hygiène générale, citons la sérothérapie antidiphthérique, dont les résultats sont universellement connus;

La médication antispasmodique, souvent délicate à employer :

— l'antipyrine (la plus active) sous forme de potion dont la dose croit, suivant l'âge, de 0,50 gr. à 1,50 gr. par jour;

— le benzoate de benzyle : 10 gouttes 3 à 4 fois par jour de la solution officinale alcoolisée;

— le gardenal : 2 à 5 centigrammes suivant l'âge;

— le bromure;

— la morphine a été abandonnée, sauf, pour détuber les enfants tubards.

Nous avons dit que l'emploi de cette médication est délicate, car elle peut masquer les réactions d'un enfant sur le point d'asphyxier; elle est surtout employée chez les tubards, en vue d'éviter les secousses spasmodiques aboutissant souvent au rejet du tube.

Le traitement endoscopique a déjà été cité : il consiste en « l'aspiration des fausses membranes laryngées ou trachéo-bronchiques, au moyen de canules appropriées, aspiration qui se pratique sous le contrôle de la vue, le larynx étant préalablement découvert par laryngoscopie directe ».

La technique ne nécessite aucune anesthésie, ni locale, ni générale; 2 aides tiennent l'enfant, enveloppé dans un drap, couché sur le dos, la tête hors de la table en hyperextension (position dite de Boyer). La canule est introduite dans la cavité laryngée, dont les

parois s'appliquent intimmément à la canule (contraction de défense du sphincter laryngé).

Dans le croup banal le décapage du larynx est réalisé en deux ou trois essais.

En cas de diphtérie trachéo-bronchique, faire descendre la canule dans la bronche souche et tenter un ramonage en aveugle.

Les résultats, dans le croup bénin sont constamment favorables.

Dans le croup sévère, les résultats sont nettement supérieurs à ceux du tubage qui détermine souvent dans ces formes, œdème et ulcérations.

Les résultats sont mauvais dans le croup septique : l'aspiration a peu de prise sur l'œdème laryngé; cependant quelques cas de guérison, absolument inespérés doivent être portés à son actif (LEMARIEY).

En cas de diphtérie trachéo-bronchique, quelques guérisons sont à noter.

Certes cette méthode est fort intéressante, mais nous ne la croyons pas suffisante pour supprimer le danger d'asphyxie. Au risque de nous répéter, disons encore une fois la part prépondérante du spasme laryngé dans la dyspnée; les fausses membranes ne jouant qu'un rôle secondaire.

Il existe deux autres traitements du croup : le tubage et la trachéotomie.

Le tubage, conçu par BOUCHUT en 1858, a été abandonné, puis repris en 1894, avec le début de la sérothérapie.

C'est une opération qui « consiste à placer dans le

larynx, par voie buccale, un tube destiné à rétablir la perméabilité à l'air et à maintenir le tube pendant toute la période où la dyspnée est susceptible de réapparaître ».

L'instrumentation est composée de tubes plus ou moins longs, d'un mandrin porte tube, d'un introducteur, d'un extracteur et d'un ouvre-bouche.

Le tubage est une opération relativement facile, mais qui présente cependant certaines difficultés et accidents.

Parmi les difficultés, citons :

- l'introduction du tube dans l'œsophage;
- les tubes de diamètre trop gros ou trop petit;
- l'œdème ou le spasme laryngé : dans ce cas prendre un petit tube et ne jamais forcer.

Parmi les accidents, il faut noter dans l'ordre chronologique :

1°) Au cours de l'intervention.

L'apnée persistante qui peut être noire (asphyxie) ou blanche (syncope).

C'est une indication de la respiration artificielle.

On devra se rendre compte si l'enfant respire ou non.

S'il y a simplement obstruction du tube par les fausses membranes, détuber, puis recommencer.

Si trois ou quatre tubages ne réussissent pas, faire une trachéotomie dont l'opérateur aura toujours, au cours du tubage, les instruments sous la main.

En cas de syncope blanche, tenter une injection intra-cardiaque d'adrénaline.

2°) Le tube est dans le larynx.

Il peut y avoir obstruction ou rejet du tube. L'enfant peut aussi avaler son tube après l'avoir expulsé dans un effort de toux.

3°) Après le tubage.

Divers incidents peuvent se produire :

- spasme laryngé avec reprise de la dyspnée;
- paralysie des muscles dilatateurs du larynx;
- ulcérations de la muqueuse.

*La trachéotomie*, connue depuis le XVII<sup>e</sup> siècle est une intervention qui consiste à « inciser la trachée de façon à y introduire une canule destinée à faire pénétrer l'air et à permettre l'évacuation des fausses membranes, lorsqu'il s'agit d'un croup diphtérique ».

L'instrumentation comprend un bistouri droit, un dilatateur à deux branches, une canule de Luer.

L'enfant est tenu couché sur une table haute, la tête en hyperextension; l'opérateur fixe le larynx (bord inférieur du cartilage cricoïde), incise la peau et les deux premiers anneaux de la trachée, il introduit le dilatateur, puis la canule qui arrête l'hémorragie.

La seule difficulté consiste à ne pas faire fausse route par suite d'une mauvaise incision.

Parmi les accidents, on peut observer l'apnée (comme pour le tubage), une hémorragie ce qui est rare, de l'emphysème sous-cutané.

Enfin, plus tardivement une broncho-pneumonie.

De ces deux interventions, MARFAN conseille le tubage si le médecin peut être auprès de l'enfant dans

un délai d'une heure au plus, après qu'il ait été appelé.

Dans le cas contraire, faire une trachéotomie.

Ainsi que nous venons de le voir, les divers traitements du croup ne sont pas sans inconvénients, ni danger.

Nous croyons, à la lumière du présent travail, pouvoir conseiller dans les croups sévères, l'essai d'injection de lobeline.

Les indications seront celles du tubage et de la trachéotomie :

1°) Toujours intervenir même *in extremis*.

2°) Phase préasphyxique, lorsque le tirage est intense, et que depuis environ une heure, il subsiste très marqué sans aucun répit.

3°) Si les accès de suffocation sont violents et prolongés.

4°) Lors de la chute des fausses membranes chez un sujet infecté.

De toutes façons, il ne faudra pas s'en tenir à une injection de lobeline, si rapidement des résultats ne sont pas obtenus, pratiquer sans tarder un tubage ou une trachéotomie.

## CONCLUSION

1°) La dyspnée du croup est surtout due à un spasme laryngé : l'obstruction mécanique due aux fausses membranes a une action secondaire.

2°) L'origine de ce spasme est centrale, par l'intermédiaire du vague et des nerfs laryngés.

3°) Cliniquement une injection de lobeline a produit une véritable ressurection sur un cas de croup à la période terminale.

4°) Toute autre intervention semblait vouer à l'échec.

5°) Nous croyons avoir montré que la lobeline agit sur le spasme laryngé par l'intermédiaire du centre bulbaire du vague.

6°) Le traitement actuel du croup (aspiration, tubage, trachéotomie), ne sauve pas toujours l'enfant et est souvent le point de départ d'accidents très graves.

7°) Nous préconisons à la période préasphyxique du croup, l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire de 0,003 gr. à 0,006 gr. de chlorydrate de lobeline.

8°) Si 20 minutes après l'injection, il n'y a pas de résultat, agir (tubage, trachéotomie), comme si l'injection n'avait pas été faite.

*Vu : Le Président de Thèse,*  
HARVIER.

*Vu : Le Doyen,*  
M. TIEFFENEAU.

*Vu et permis d'imprimer :*

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
G. ROUSSY.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANTAL (L.). — Les actions centrales et périphériques de la lobéline. *Arch. f. Exp. Path. U. Pharm.* Août 1926, 115, N° 5 et 6, p. 351.
2. AVIRAGNET, MARTIN WEILL-HALLÉ. — La diphtérie. *Journal médical français*, Janvier 1920.
3. AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ, MARIE (P. L.). — Diphtérie. *Nouveau Traité de médecine*, 1922.
4. BINET (Léon). — Cours de Physiologie, 1936-37.
5. BJORKMAN (S. S.). — Action de la lobéline sur l'innervation parasympathique de l'intestin. *C. R. Soc. de Biol. Paris*, 1926, XCIV, p. 945.
6. BJORKMAN (S. S.). — Rôle de la lobéline sur les contractions parasympathiques des muscles bronchiques. *C. R. Soc. de Biol. Paris*, 1926, XCIV, p. 947.
7. CIULLA. — Contribution à la thérapeutique de l'asphyxie fœtale par la lobéline. *Riforma Med.*, 20 juin 1927, p. 595.
8. CAMP (W. J. R.). — Etude pharmacol. de la lobéline. *J. of Pharm. Exp. Thér.*, Sept. 1927, 31, N° 5, p. 394-405.
9. DUFOUT. — Sur le rôle nouvellement accordé au bacille diphtérique dans la genèse broncho-pneumonies. *Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 1927.
10. GEHLEN (W.). — Recherches comparatives sur les médicaments excitant la respiration chez les lapins morphinés. *Verhande. D. D. Pharm. Gesel*, 21-23 sept. 1927, p. 143-144.
11. GUILLEMENT et GRENET. — Sur le traitement des broncho-pneumonies infantiles. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1917.

12. GUNS. — Les dangers de lobeline. *La Tribune Méd.*, Juil. 1927, p. 290.
13. GUNS. — La lobéline après morphine ou héroïne et dans la narcose. *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1926, p. 173.
14. GUNS. — Les dangers de la lobéline. *Rev. Méd. de Louvain*, Juin 1926.
15. HELAERS (E.). — Action de la lobéline sur la respiration du lapin dans l'intoxication par la morphine. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, p. 914.
16. HELARS. — Action de la lobéline sur la respiration du lapin dans l'intoxication par la morphine. *Bruxelles Méd.*, 14 août 1937, p. 1345.
17. HEYMANS (C.), BOUCKAERT, DAUTREBANDE (L.). — Sinus carotidiens et actions stimulantes respiratoires de la nicotine et de la lobéline. *Comp. Rend. Soc. de Biol.*, 106, 469, Fév. 20, 1931.
18. HOUSSAY, BA HUG. (E.). — Action directe et réflexe de la nicotine et de la lobéline sur les centres respiratoires et vagaux (cardio-modérateur, intestinal et gastrique). *Comp. Rend. Soc. de Biol.*, 99, 1508-1509, Nov. 1928.
19. LEREBoullet, LESNÉ, MARTIN, RAMON. — La diphtérie. *Journal Médical français*, 1926.
20. LEREBoullet (P.) et DENOYELLE. — Rôle de l'infirmière dans le traitement du croup. Les indications et la technique du détubage d'urgence. *L'Infirmière française*, 1924.
21. LEREBoullet et BOULANGER-TILET (C.). — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie.
22. LEREBoullet et BOHU (A.). — Le traitement de la diphtérie. *La Clinique*, 1928.
23. MARFAN. — Leçon clinique sur la diphtérie.
24. NORRIS, WEISS. — Propriétés pharmaceutique et thérapeutique de l'alpha lobéline. *J. Pharm. et Exper. Thérap.* Mai 1927, p. 43.
25. PRATIQUE MÉDICO-CHIRURGICALE. — Article larynx et croup.
26. RICHAU et HAZARD. — Précis de pharmacologie.
27. ROUVIÈRE. — Anatomie humaine (Larynx).

28. TESTONI. — Action de la lobéline sur le cœur isolé de grenouille. *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.* Août 1927, 125, N° 3 et 4, p. 202.
29. TESTUT. — Anatomie humaine (Larynx).
30. TESTUT et JACOB. — Anatomie topographique.
31. TOURNADE (A.), SEVENET (G.), MALMEJAC (J.). — La syncope Lobelino-chloroformique. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, p. 652.
32. TROUSSEAU. — Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.
33. VARE (Ch.). — Contribution à l'étude du chlorhydrate de lobéline. *Thèse de Montpellier*, 1934.
34. WIELAND, BEHRENS. — Action de la lobéline dans l'anesthésie par inhalation. *Zeit. f. d. Ges. Exp. Med.*, 18 juin 1927, pp. 454-466.
35. WHITEHEAD (R. W.), ELLIOT (D. C.). — Etudes électrocardiographiques sur l'action de la lobéline. (*J. of Pharm. and Exp. Thér.*, Juin 1927, 31, N° 2, p. 145.
36. WRIGHT, CURTIS. — Action respiratoire de la lobéline chez le chien. *Lancet*, 2 mars 1929, p. 439.
37. ZUNZ. — *Pharmacologie spéciale*, Tome I et II.



